

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-262957

(43) 公開日 平成10年(1998)10月6日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 61 B 5/14

識別記号

3 1 0

F I

A 61 B 5/14

3 1 0

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平10-32785	(71) 出願人	593231140 オーメダ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07938リパティアー コーナー アレン ロ ード 110
(22) 出願日	平成10年(1998) 2月16日	(72) 発明者	クリスティン ホイアー ジャーマン アメリカ合衆国 コロラド州 80026 ラ ファイエット パン コート 735
(31) 優先権主張番号	08/800372	(74) 代理人	弁理士 中村 稔 (外6名)
(32) 優先日	1997年2月14日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンを、改良された光プレチスモグラフィーによる監視法および装置

(57) 【要約】

【課題】 血液被検体の濃度、特に血液中のオキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビン濃度の、正確かつ連続的な、実時間の非侵襲的測定を実施するための、光プレチスモグラフィー法および装置を提供することにある。

【解決手段】 患者組織の一部における、複数の血液被検体の各々に関する濃度値を測定する方法であって、a. 各々異なるスペクトル内容をもつ、複数の光ビームを発生させ、b. 該複数の光ビームの各々を該組織の部分に導き、c. 該組織部分を透過した光を検出して、該複数の光ビームの各々に対する該検出された光を表す、複数の受信光強度シグナルを発生し、d. 該複数の血液被検体各々に関する、該複数の受信光強度シグナルから、見積もられた血液被検体濃度値を、該見積もられた血液被検体濃度値に関連する誤差関数を最小化し、かつ該見積もられた血液被検体濃度値に対して設定された、予め定められた1組の制限を満足させることにより、算出することを特徴とする。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者組織の一部における、複数の血液被検体の各々に関する濃度値を測定する方法であって、

a. 各々異なるスペクトル内容をもつ、複数の光ビームを発生させ、

b. 該複数の光ビーム各々を該組織の部分に導き、

c. 該組織部分を透過した光を検出して、該複数の光ビーム各々に対する該検出された光を表す、複数の受信光強度シグナルを発生し、

d. 該複数の血液被検体各々に関する、該複数の受信光強度シグナルから、見積もられた血液被検体濃度値を、該見積もられた血液被検体濃度値に関連する誤差関数を最小化し、かつ該見積もられた血液被検体濃度値に対して設定された、予め定められた1組の制約を満足させることにより、算出する、ことを特徴とする上記方法。

【請求項2】 該1組の制約の第一の制約が、該見積もられた血液被検体濃度値各々を所定の範囲内とすべきことである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 該所定の範囲が、各見積もられた血液被検体濃度値が0を越え、かつ100未満であることを要求する、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 該1組の制約の第二の制約が、全ての該見積もられた血液被検体濃度値の和が、100に等しくなければならないことである、請求項2に記載の方法。

【請求項5】 該見積もられた血液被検体濃度値を算出する該工程が、更に以下の工程：

(i) 安定化マトリックス内に、1組の閉論理方程式を生成し、

(ii) 該安定化マトリックス内の該1組の閉論理方程式を解く、を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 該見積もられた血液被検体濃度値を算出する該工程が、更に以下の諸工程：

(i) 該複数の受信光強度から、規格化された微分吸収値を生成し、

(ii) 該規格化された微分吸収値から、各血液被検体濃度値に関する評価値を算出し、

(iii) 該見積もられた血液被検体濃度値における誤差が最小化されたか否かを決定し、および

(iv) 該工程(ii)および(iii)を、該誤差が最小となるまで繰り返す、を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 患者組織の一部における、複数の血液被検体の濃度に対応する、安定化された血液被検体の濃度値を得るための装置であって、

一以上のエミッターと、ここで該エミッターは、各々異なるスペクトル内容をもつ複数の光シグナルで、該患者の該組織部分を照明する、

光検出器と、ここで該光検出器は該組織部分を透過した光を検出し、かつ複数の受信光強度シグナルを発生する、

マイクロプロセッサと、

該光検出器からの該複数の受信光強度シグナルと、該マイクロプロセッサとを連絡する手段とを含み、

該マイクロプロセッサが、一連のコンピュータプログラムによる指示を実行して、該複数の受信光強度シグナルから、見積もられた被検体の値を算出し、一方で該見積もられた被検体値に関連する誤差を最小化し、かつ該見積もられた被検体値に対して設定された、1組の制約を満足させること、を特徴とする、上記装置。

【請求項8】 一つのエミッターが、各々異なるスペクトル内容をもつ、複数の光シグナルを放出する、請求項7に記載の、安定化された血液被検体の濃度値を得るための装置。

【請求項9】 該マイクロプロセッサが、一連の閉論理式を含む安定化マトリックスを生成し、かつ該安定化マトリックスから該安定化された血液被検体の濃度値を算出するための、一連のコンピュータプログラムによる指示を実行する、請求項7に記載の、安定化された血液被検体の濃度値を得るための装置。

【請求項10】 該マイクロプロセッサが、該誤差関数が最小化され、かつ該1組の制約が満たされるまで、反復的に見積もられた被検体の濃度値を算出することにより、該安定化された血液被検体の濃度値を算出する、請求項7に記載の、安定化された血液被検体の濃度値を得るための装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般的には光ブレイスモグラフィ装置を使用して、患者組織を監視し、該患者血液中のオキシヘモグロビン(O<sub>2</sub>Hb)、デオキシヘモグロビンまたは還元ヘモグロビン(RHb)、カルボキシヘモグロビン(COHb)およびメトヘモグロビン(MetHb)の濃度に関する情報を得ることに関する。より詳しくは、本発明は、特定の安定化法および装置の適用により得ることのできるこれら測定値の精度を改善することに関する。

## 【0002】

【従来技術】緊急評価、外科および他の医療手続き中に、医師等はしばしば血液の酸素濃度並びに他の因子を知りたいと考える。パルス式酸素測定において、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの相対濃度は、患者の血液の酸化に関するデータを与えることから、全ヘモグロビンに対する割合として測定される。血液の酸化は、ダイスヘモグロビン(dyshemoglobins)と呼ばれる、付随的なヘモグロビン種の生成により、悪影響を受ける可能性がある。最も顕著には、一酸化炭素と血液中のヘモグロビンとが結合した場合に、カルボキシヘモグロビンが生成される。患者血液中のカルボキシヘモグロビン濃度の正確な測定は、患者が喫煙者である場合に、または一酸化炭素中毒の恐れがある場合に必要とされる可能性がある。また、血液中の高いメトヘモグロビ

ンレベルは、種々の薬剤処理、不法な薬物および幾つかの病理的状态、例えば鐵状赤血球貧血により発生する可能性がある。従って、該メトヘモグロビンの濃度の測定も、患者を評価する上で有用である。パルス式酸素濃度測定装置は、動脈血液中の酸素飽和、またはオキシヘモグロビン濃度を全ヘモグロビンに対する百分率として測定するために、市販品として入手可能である。これらの装置は、一般的に光プレチスモグラフィとして知られる技術により、パルス状の動脈血液が供給された組織による、時間的に変動する光の吸収量に依存している。

【0003】公知のパルス式酸素濃度測定装置は、組織に、2種の異なる中心波長をもつ光を透過させる。動脈血液中の酸化ヘモグロビンおよび還元ヘモグロビンのスペクトル特性は、該パルス酸素濃度測定装置により発せられる該2種の異なる光シグナルに関して異なっている。該動脈血液は脈動しているため、該組織に透過される該光は、一般的に時間的に変動する成分、並びに時間的に不変の成分を示す。該組織を透過した、一方のエミッターからの光強度の、この時間的に変動する成分対時間的に不変の成分の比を、第二のエミッターからの透過光強度の時間的に変動する成分対時間的に不変の成分の比で割ることにより得られる比から、該動脈血液中の酸素飽和の程度を決定できる。これについては、例えばJ. A. ポロージ(Polozie)の論文International Anesthesiology Clinics, 1987, Vol.25, pp.137-153を参照のこと。パルス式酸素濃度測定による動脈酸素飽和濃度の測定を可能とする基本的な物理的特性は、血液が飽和により色変化することである。パルス式酸素濃度測定装置は、該動脈血液の「色」を測定し、かつこの「色」を、所定の表示すべき酸素飽和に関連付ける。血液が十分に酸化されている場合、該血液は多量の赤色光を吸収しないが、該血液が酸素飽和状態でなくなるにつれて、より多くの赤色光を吸収して、該血液に暗色の外観を与える。逆の挙動が、近赤外領域(約810 nm~1000nmの範囲)において生じ、該領域においてヘモグロビンは、酸素で飽和されていない場合よりも、飽和されている場合により多くの光を吸収する。このために、従来のパルス酸素濃度測定装置は、通常発光ダイオードである、2つのエミッターを使用し、その一つは通常約925 nmまたは940 nm近傍に中心波長をもつ近赤外領域の光を発する。

【0004】パルス式酸素濃度測定法の最も明白な限界は、これが僅かに2チャンネル系である(ここで、チャンネルとは、任意の所定のエミッターから発せられ、該組織を透過した光または該光の、電子的表示として定義される)という事実に由来する。従って、任意の公知のパルス式酸素濃度測定装置は、2つの血液被検体を解明できるに過ぎず、しかもオキシヘモグロビンおよび還元ヘモグロビンのみが動脈血液中に存在するとの仮定を行っている。動脈血液中に存在し、かつ該装置により使用される波長バンド内の光を吸収するあらゆる付随的な発

色団が、誤った読みに導くであろう。このような発色団の2つは、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンを包含する。特に、カルボキシヘモグロビンまたはメトヘモグロビンが、正常なレベル以上に存在する場合、公知のパルス式酸素濃度測定装置は、該動脈酸素飽和量の不当に高い読みを与えるであろう。これは、従来のパルス式酸素濃度測定法の最も重大な、潜在的に危険な限界である。公知技術のパルス式酸素濃度測定装置は、血液中のカルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの存在に起因する、オキシヘモグロビンおよび還元ヘモグロビンの測定における誤差を補償する手段に全く欠けていた。オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビン濃度を測定する、非一侵襲的デバイスの製造が他の者により試みられていた。しかしながら、これら4種の血液被検体を正確に測定することのできる光プレチスモグラフィ監視装置の上首尾の低コスト、かつ工業的製造は見られなかった。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、光プレチスモグラフィ装置により発生される、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの見積もられた濃度を安定化するための、新規な方法並びに装置を提供することによって、上記の欠点を克服することを目的とするものである。即ち、本発明は、血液被検体の濃度、特に血液中のオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビン濃度(全ヘモグロビンに対する百分率として)の、正確で連続的な、実時間の非一侵襲的測定を実施するための、光プレチスモグラフィ法および装置を提供する。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明の安定化法では、該被検体の濃度を評価する上で付随的な情報、即ち該被検体の濃度が0~100%の範囲内にあり、かつ全体で100%でなければならないという事実を利用する。多くの従来のパルス式酸素濃度測定装置は0~100%の範囲内にある表示された酸素飽和濃度の読みを含むが、何れも、真の被検体評価法においてこの情報を使用していない。本発明は、該被検体の評価計算に、これらの制約を組み込むことにより、該血液被検体の読みの精度を大幅に改善する。本発明の方法は、上記4種の被検体、即ちオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンのレベルが相互に関連性をもつという原理に基づいている。即ち、これら4種の被検体のレベル各々は、0~100%の範囲内になければならない、またあらゆる他のヘモグロビン種、例えばスルフヘモグロビンを除けば、これら4種の被検体は、全体で100%でなければならない。

【0007】本発明の光プレチスモグラフィ法は、1

または複数のエミッターにより発生した中心波長 $\lambda_1$ および $\lambda_2$ により表される、少なくとも別々の第一および第二のスペクトル内容を有する、少なくともほぼ単色光の光ビームを生成する工程を含む。次いで、ある光路に沿った患者の組織の一部分に、この光を通すために、この光を該部分に導く。本発明の方法は、更に最低でも、追加のエミッターまたは複数のエミッターにより発せられる、中心波長 $\lambda_3$ および $\lambda_4$ で表される、一つの追加の異なるスペクトル内容を有する、および恐らく第四の異なるスペクトル内容を有する、少なくともほぼ単色光の光ビームを生成する工程をも含み、ここで該各中心波長は相互に異なっている。この光も、実質的に同一の光路に沿った該組織部分に通過させる目的で、該テスト中の組織部分に導かれる。本発明の方法は、更に該組織からの、受信透過光を検出するための手段、例えば光ダイオードまたは他の適当な検出器の使用を含む。 $I_{lam1}$ 、 $I_{lam2}$ 、 $I_{lam3}$  および  $I_{lam4}$  (ここで、 $lam1 \sim lam4$  はそれぞれ $\lambda_1 \sim \lambda_4$ を表す) は、テスト中の該組織および動脈血液中の種々の吸収体により吸収されかつ変調された後の該組織から受信した光の測定値である。

【0008】これら受信光測定値 $I_{lam1}$ 、 $I_{lam2}$ 、 $I_{lam3}$  および  $I_{lam4}$  から、血液中の種々の吸収体による、該透過光の微分吸収量(一般的には、 $dA$ で表される)が算出される。次いで、これらの微分吸収量( $dA$ )を、これらの見積もり値に存在する誤差に関連する目的関数を最小化し、一方で幾つかの制限を満たすことにより、該血液被検体レベルの見積もりにおいて利用する。血液中のオキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの濃度を測定する場合には、この目的関数を最小化し、しかもこれら4種の被検体の濃度が全体で100%であり、かつ各被検体の濃度が0%より大きく、かつ100%未満でなければならないという、制約を満たす。好ましい態様においては、血液被検体の濃度を測定する方法を記載し、該方法では、初期キャリブレーション方程式を反転させ、線形代数およびラグランジュ乗数を使用して、計算時間を最小化する。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の好ましい態様を、添付図面を参照しつつ詳細に説明する。本発明の光プレチスモグラフィ監視装置は、患者血液中のオキシヘモグロビン(O<sub>2</sub>Hb)、デオキシヘモグロビンまたは還元ヘモグロビン(RHb)、カルボキシヘモグロビン(COHb)およびメトヘモグロビン(MetHb)の濃度を測定する。これは、少なくとも2つの、好ましくは中心波長 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  および  $\lambda_4$  により特徴付けられるスペクトル内容を有する光ビームを放出する、4つのエミッター(あるいは濾波ブロードバンドエミッター)の使用を通して達成される。これら4つのエミッター(または濾波ブロードバンドエミッター)により放出される該光のスペクトルの内容は、別々のものである必要がある。このことは、典

型的には、これらのエミッターに関する中心波長が別々であり、従って $\lambda_1 \neq \lambda_2 \neq \lambda_3 \neq \lambda_4$ であることを意味する。図1は本発明に従って作成した装置を描写したものである。プローブ20はテスト中の組織22の反対側に配置される。プローブ20は複数のエミッター24、25、26、27(あるいは濾波ブロードバンド光源)を含み、これら各々は $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  および  $\lambda_4$  により表される別々のスペクトル内容をもつ光を放出する。指プローブの場合、これらのエミッターは、指の爪30の基部またはその近傍にて、光を発するように配置される。これらのエミッターは、発光ダイオード(LED)またはレーザーダイオードであり得る。ブロードバンド光源を濾波して、4つの異なるスペクトル内容をもつ光を生成してもよい。しかしながら、好ましい態様は、少なくとも4つの異なるエミッターを使用することであり、該エミッター各々は異なるスペクトル内容をもつ光を生成する。重複決定式装置(overdetermined system)、即ち測定すべき未知の血液被検体濃度の数が、使用した中心波長数よりも少ない装置を作成するために、4個を越えるエミッターを使用することも可能である。これらのエミッターは、また該監視装置100内に収容されていてもよく、しかも該放出された光は、電気的に導電性のコネクタ60の代わりに、光学繊維または他のこのような光学的伝達材料により、該プローブ20まで伝送できる。

【0010】本発明の光プレチスモグラフィ装置において、テスト中の組織を透過した光の強度は、1以上の光検出器28を使用して測定され、該光検出器は、

$I_{lam1}$ 、 $I_{lam2}$ 、 $I_{lam3}$  および  $I_{lam4}$  で表される受信された光の強度に対応するシグナルを与える。これらの強度測定は、該監視装置100内に収容された中央処理装置に送られる。該監視装置100において、該アナログ受信強度シグナル $I_{lam1}$ 、 $I_{lam2}$ 、 $I_{lam3}$  および  $I_{lam4}$  は、プローブインターフェース102の一部である、周知のアナログーデジタル(A/D)コンバータにより、デジタル等価物に変換される。次に、この強度シグナルは、メモリー106に記憶され、かつメモリー106に記憶されたデータ処理指令に従って、該監視装置100のデータ処理回路107において処理され、該データ処理回路107によって処理が実行されて、該血液被検体の濃度の見積もり値が決定される。次いで、血液被検体濃度は、ディスプレイドライバー109、およびグラフ的ディスプレイ114および/または数値的ディスプレイ115を通して表示できる。図2を参照すると、本発明による血液被検体濃度レベルの生成法が示されている。上記のように、その第一の工程200は対象の組織を複数の発光ビームで照射することである。見積もることが望まれる未知の血液被検体の数に応じて、エミッターの数を変えることができる。テスト中の組織のO<sub>2</sub>Hb、RHb、COHbおよびMetHbのレベルを決定するための装置については、少なくとも4つのエミッターが必要である。組織22(または身体他の部

分、例えば耳たぶまたは鼻中隔)を照明した後は、光検出器28により受信された光の強度が発生する。本発明の通常の態様においては、これらの各エミッターからの受信強度  $I_{1a1}$ 、 $I_{1a2}$ 、 $I_{1a3}$  および  $I_{1a4}$  は、市販品として入手可能なパルス酸素濃度測定装置で使用された同時ディビジョン多重送信スキーム (the same time division multiplexed scheme) により、相互に分離状態

$$dA_{\lambda_i} \approx \Delta A_{\lambda_i} = \frac{[I_{\lambda_i}(t_j) - I_{\lambda_i}(t_{j-1})]}{[I_{\lambda_i}(t_j) + I_{\lambda_i}(t_{j-1})] / 2} \quad (1)$$

【0012】波長  $\lambda$  における微分吸収量はまたほぼ以下

$$\Delta A_{\lambda} = E^0_{\lambda} C^0 \Delta L^0 + E^R_{\lambda} C^R \Delta L^R + E^{CO}_{\lambda} C^{CO} \Delta L^{CO} + E^{Met}_{\lambda} C^{Met} \Delta L^{Met} \quad (2)$$

ここで、下付記号  $\lambda$  は  $\lambda$  を表し、 $C$  は特定の吸収体の濃度であり、 $E$  は波長  $\lambda$  における該吸収体の消光係数であり、 $\Delta L$  は、該透過光の通り、微分有効光路長である (肩付き記号  $O_2$ 、 $R$ 、 $CO$  および  $Met$  は、それぞれ  $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$  および  $MetHb$  を意味する)。かくして、該受信光強度を測定し、各波長に対する消光係数  $E$  を知り、しかも全ての被検体の濃度  $C$  が同一の一定値である、区分化 (compartmentalized) モデルを仮定した後は、特定の吸収体  $xHb$  の相対的百分率濃度を、光路長における全変化  $\Delta L^0 + \Delta L^R + \Delta L^{CO} + \Delta L^{Met}$  で割った、該吸収体に関する光路長の増加  $\Delta L^x$  として決定することができる。図3は、 $nm$  で表した波長に対する、対数表記による、ミリモル消光 (係数) で表された、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの消光曲線を示す。微分吸収量 (1) を算出するのに、多数の別法が使用でき、このような方法は、本発明の範囲内に含まれる。当業者には理解されるように、 $t_{j-1}$  および  $t_j$  は時間について連続なサンプルである必要はない。このような別法の一つにおいては、 $t_{j-1}$  は透過した光強度の波形上の谷に対応し、一方で  $t_j$  は透過した光強度の波形上のピークに対応するものであり得、従って透過光強度におけるピーク-ピーク変化が、 $\Delta I_{\lambda}(t)$  の計算に使用される。更に、式(1)の分母における  $I_{\lambda}(t_{j-1})$  および  $I_{\lambda}(t_j)$  を平均する代わりに、多くのデータ点に渡る長期の平均を利用することも可能である。

【0013】本発明において、規格化された微分吸収量は、該被検体の濃度値を得るのに使用する。該微分吸収量  $dA_{1a1}$ 、 $dA_{1a2}$ 、 $dA_{1a3}$  および  $dA_{1a4}$  から、規格化された微分吸収量は、2つの異なるエミッターからの微分吸収量の比をとることにより計算される。例えば、中心波長  $\lambda_2$  および  $\lambda_1$  に対しては、該規格化された微分吸収量は、以下のように計算される：

$$N_{21} = dA_{1a2} / dA_{1a1} \quad (3)$$

これらの規格化された微分吸収量 (規格化された  $dA$ ) は幾つかの異なる方法により計算できる。特に、単純に比をとる代わりに、該規格化された  $dA$  (3) は、 $dA_{1a2}$  を  $dA$

に維持されている。該装置により使用された、各異なるスペクトル内容の各々、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  および  $\lambda_4$  に対して、任意の隣接する2つのサンプルに対する光の該微分吸収  $dA(\lambda)$  は、例えば  $\lambda_1$  については、以下の式に従って計算される：

【0011】

【数1】

の式に等しい：

$\lambda_{a1}$  に回帰させることによる、最小二乗回帰から得られる、回帰線の勾配として算出することも可能である。当業者には理解されるように、例えば米国特許第5,503,148号に記載されているような、該規格化された微分吸収量を計算するためのこのような別法を理解するであろう。該米国特許第を本発明の参考文献とする。次いで、これらの規格化された  $dA$  を、キャリブレーション方程式で使用して、測定された被検体の値を得る。本発明の一態様においては、このキャリブレーション方程式は以下の式で与えられる：

【0014】

【数2】

$$xHb = \frac{a_1 + a_2 N_{21} + a_3 N_{31} + a_4 N_{41}}{b_1 + b_2 N_{21} + b_3 N_{31} + b_4 N_{41}} \quad (4)$$

【0015】ここで、 $xHb$  は  $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$  または  $MetHb$  の一つを意味し、定数  $a_1$ 、 $a_2$ 、 $a_3$ 、 $a_4$ 、 $b_1$ 、 $b_2$ 、 $b_3$  および  $b_4$  は、キャリブレーション実験により前に決定されたキャリブレーション係数であり、また  $N_{21}$ 、 $N_{31}$  および  $N_{41}$  はそれぞれチャンネル2と1、3と1および4と1に対する規格化された  $dA$  である。しかしながら、当業者には理解されるように、各被検体に対するキャリブレーション方程式はこの型の式に制限されず、例えば多項式であり得る。該受信された強度シグナル  $I_{1a1}$ 、 $I_{1a2}$ 、 $I_{1a3}$  および  $I_{1a4}$  の測定において生ずる誤差は、直接規格化された  $dA$ 、結果として見積もられた血液被検体濃度の算出に影響を与えるであろう。未知の被検体濃度に関連して、図2における次工程は、該受信された光強度データから、該規格化された  $dA$  220を算出し、次いで  $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$  および  $MetHb$  240に関する該見積もられた被検体値を計算することである。

【0016】これら被検体  $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$  および  $MetHb$  を見積もるための従来の技術は、単に、例えば式(4)に従って見積もり値を得、その結果を表示することを含むに過ぎない。しかしながら、該被検体の見積もり値は、0%未満または100%より大きく、全体として100%とは

ならない可能性がある。これが正しい場合には、ある誤差源が測定精度に著しく影響している。このような誤差源の作用を最小化する試みにおいて、本発明は、一群の被検体に制約を課する(230)点において、公知技術よりも厳密さを要求している。この4被検体系において、好ましい制約は、該被検体濃度が全体として100%であり、かつ被検体の濃度が0%未満または100%より大きくなることはないことを要求する。他の可能な制約は、特定の被検体濃度値に対して範囲を使用することであろう。例えば、MetHbに対するその値は、0またはそれ以上であるが、35%を超えることはないとの制約を設けることができ

$$\begin{aligned} \text{最小化 } [c_1 (O_2Hb_2 - O_2Hb_1)^2 + c_2 (RHb_2 - RHb_1)^2 + \\ c_3 (COHb_2 - COHb_1)^2 + c_4 (MetHb_2 - MetHb_1)^2] \end{aligned} \quad (5)$$

2つの制約に付す：

- (a)  $O_2Hb_2 + RHb_2 + COHb_2 + MetHb_2 = 100$  および  
(b) 各被検体濃度 $O_2Hb_2$ 、 $RHb_2$ 、 $COHb_2$ 、 $MetHb_2$ は0またはそれ以上。

該被検体濃度各々が100またはそれ以下であるという付随的な条件は、不要である。というのは、該被検体測定の全てが0よりも大きく、かつ総和が100%であれば、その各々も100%以下でなければならないからである。定数 $c_1$ 、 $c_2$ 、 $c_3$ および $c_4$ は、各血液被検体に割り当てられた重みであり、これは、該被検体に関する初期測定値の相対的精度および安定性を反映している。例えば、MetHbおよびRHbの測定における初期精度は、一般的に非常に高く、従って定数 $c_2$ および $c_4$ は、それに対応して大きい。他方、COHbの初期精度は、一般的に全く低く、結果として定数 $c_3$ はそれに応じて低く設定される。このようにして定数を割り当てることにより、最低の精度をもつ被検体は、この最小化手続きを通して、最大の初期精度をもつ被検体よりも、その初期値から更にずれる可能性

た。4種の血液被検体濃度を見出すように工夫された装置において、本発明の方法並びに装置は、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンに関する最初の評価値を、以下の最小化手続き(工程250)にかけ、そこで下付番1により表される被検体が、例えば式(4)から算出された元の評価値であり、また下付番2により表される被検体が、最終的な安定化された被検体評価値であり、後者は指定された制約に該当し、かつ目的関数を最小化する：

【0017】

がある。定数 $c_1$ 、 $c_2$ 、 $c_3$ および $c_4$ を選択するためのこの方法は、一般的に $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$ および $MetHb$ を測定する際の、最大の全体としての精度を与える。周知の最適化技術を使用して、該目的関数を最小化し、上記制限を課して、一群の被検体濃度値を決定する。該値は最も正確に実際の濃度を反映している。このような技術の例は、以下の反復、線形または非線形計画法を含む。即ち、シンプレックス法、カーマーカー(Karmarkar)法、最速降下法、罰金関数法、障壁関数法、焼鈍法(アニーリング法)、遺伝学的アルゴリズム(genetic algorithms)法。次いで、これらの安定化された値を、実際の血液被検体濃度のより正確な見積もり値として、ユーザーに表示260することができる。以下の表1は、上記の安定化法および装置を使用して見積もった、被検体レベルに見られる改良を示す。

【0018】

【表1】

定数 $c_1$ 、 $c_2$ 、 $c_3$ 、 $c_4$	結果	$O_2Hb$ 見積もり	$RHb$ 見積もり	$COHb$ 見積もり	$MetHb$ 見積もり
キャリブレーションのみ	MAE	7.20	2.70	6.06	1.37
	BIAS	1.65	0.464	-0.362	0.169
	SDPD	9.22	3.55	8.03	1.80
15、45、1、45 被検体安定化	MAE	6.06	2.65	4.84	1.23
	BIAS	0.631	0.100	-0.571	0.158
	SDPD	7.73	3.72	6.06	1.76

ここで、MAEは得られた被検体評価値の平均絶対誤差であり、SDPDは該誤差の標準偏差であり、またBIASは偏りである。

【0019】血液被検体濃度値を安定化するもう一つの方法では、線形代数の技術と共に、もう一つの型のキャリブレーション方程式を使用して、該安定化工程を単純化する。図5は、本発明の方法並びに装置のこのもう一つの態様を示す。組織500を照明し、受信強度データ510を生成し、規格化された微分吸収値520を算出し、および所定の被検体制約530を課す工程は、本質的に上記の方法と同一である。この態様においては、該繰り返し

最小化工程は、以下に定義するような、逆キャリブレーション方程式から得られる、誤差関数の最小化に対応する、1組の安定化マトリックスの形成540および解明550により置き換えられる。この得られる安定化された被検体濃度値は、その形成後に表示560される。補正された血液被検体濃度を算出するための上記別法は、測定すべき被検体と式(3)に示された該規格化された $dA$ とを関係付ける、逆型の該キャリブレーション方程式を使用する：

【0020】

【数3】

$$N_{ij} = \frac{(a_1 O_2Hb + a_2 RHb + a_3 COHb + a_4 MetHb)}{(b_1 O_2Hb + b_2 RHb + b_3 COHb + b_4 MetHb)} \quad (6)$$

【0021】 $N_{ij}$ はチャンネル*i*～チャンネル*j*に関する該規格化されたdAであり、 $a_1 \sim a_4$ および $b_1 \sim b_4$ はチャンネル*i*および*j*における4種のヘモグロビンの消光特性から決定された定数である。式(6)の反転型は、式(4)の型よりも取扱いが容易である。更に、この型のキャリブレーション方程式では、より厳密に最小二乗回帰の統計的仮定に従う。該回帰では、実験的誤差がy変数(N)に存在し、x変数( $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$ 、 $MetHb$ )には存在しないと仮定している。4つの被検体、 $xHb$ (ここで、 $x$ は $O_2$ 、 $R$ 、 $CO$ および $Met$ である)に関する該被検体濃度を算出するためには、(6)の型の6個(6つの異なる波長の組み合わせの各々に対して、それぞれ一つ)の方程式を使用する。各方程式に対して、定数 $a_1 \sim a_4$ および $b_1 \sim b_4$ は、前のキャリブレーション実験における非線形回帰により、即ち既知の被検体レベルに対して $N_{ij}$ ( $i, j=1, 2, 3, 4$ )を測定し、かつこれら係数を、ある誤差が最小化されるように選択することによって決定される定数である。

【0022】本発明の一局面は、式(4)および(6)におけるキャリブレーション係数が固有のものではないことにある。特に、当業者には理解されるであろうように、該定数 $a_1 \sim a_4$ および $b_1 \sim b_4$ に、ある一定値を掛けること

$$\text{即ち、} [N - [\text{diag}(B^T \ xHb)]^{-1} A^T \ xHb]^T [N - [\text{diag}(B^T \ xHb)]^{-1} A^T \ xHb] \quad (8)$$

を最小化し、以下の2つの制約を課す：

(a)  $xHb^T \ e = 100$  および

(b)  $xHb \geq 0$ 。

ここで、 $\text{diag}(x)$ は、その対角要素が該ベクトル $x$ の要素を含有し、かつ対角要素以外の要素が0であるマトリックスを表し、肩付き番号-1は基準逆行列であることを表し、 $e$ は要素が全て1である $4 \times 1$ の列ベクトルを意味

$$[N - [\text{diag}(B^T \ xHb)]^{-1} A^T \ xHb]^T V [N - [\text{diag}(B^T \ xHb)]^{-1} A^T \ xHb] \quad (9)$$

を最小化する。次いで、最良の被検体評価値を、計算法およびラグランジュ乗数を使用して、直接的方法で算出する。この目的関数には $\text{diag}(B^T \ xHb)$ を掛けて、該目的関数を二次関数に変える。従って、解くべき得られた方程式系は単純で、線形かつ最適である。計算法およびラグランジュ乗数を使用することにより、この最小

$$xHb = \frac{100}{e^T (K^T K)^{-1} e} (K^T K)^{-1} e$$

【0025】本発明の方法および装置のこの好ましい態様は、前の態様に勝る著しい利点をもつ。特に、該被検体評価値は、反復的アルゴリズムを必要とせずに、明確に得られる。これは計算時間を短縮し、かつこの方法の、連続式の実時間装置における実施を、可能性あるものとする。以下に示す表2は、被検体濃度評価値に及ぼ

により、得られるキャリブレーション方程式における誤差は、不変に保たれるであろう。本発明のこの態様においては、この最小化の問題は以下の如く定式化される。

$\sum_{ij} (N_{ij,2} - N_{ij,1})^2$ を最小化する $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$ および $MetHb$ を見出し、以下の2つの制約：(a)  $O_2Hb + RHb + COHb + MetHb = 100$  および(b) 該被検体濃度 $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$ 、 $MetHb$  各々は0またはそれ以下でなければならない、を課す。ここで、 $N_{ij,1}$ はチャンネル*i*および*j*に対して測定された規格化dAであり、また $N_{ij,2}$ は式(6)および該被検体評価値 $O_2Hb$ 、 $RHb$ 、 $COHb$ および $MetHb$ を使用して見積もられたdAである。マトリックス表記を使用することにより、この最小化の問題は、繰り返し法を使用することなしに解くことができる。従って、以下の表記を導入する。 $N$ を、該6個の規格化された微分吸収値を包含する、 $6 \times 1$ の列ベクトルとする。マトリックス $A$ および $B$ は、その第*i*列が、 $N$ の第*i*行に対する該4つのキャリブレーション係数を含む、 $4 \times 6$ のマトリックスである。マトリックス $xHb = [O_2Hb \ RHb \ COHb \ MetHb]^T$  (即ち、該4つの被検体評価値)。かかる表記を使用して、該最小化の問題を、以下のように定式化できる。

【0023】

する。本発明の前に述べた態様と同様に、該目的関数が、本態様において使用したキャリブレーション方程式(6)の初期精度を反映する重みを含むことができることも、本発明の範囲にはいる。マトリックス表記において、このことは付随的な $6 \times 6$ マトリックス $V$ をもつことに対応し、従って該目的関数は以下になる。即ち、以下の関数：

化手順に対する明確な解を得ることができる。特に、これらの被検体は、以下の式から決定でき、そこで $K = \text{diag}(N) B^T - A^T$ 、および $e$ は要素が1である $4 \times 1$ の列ベクトルである。

【0024】

【数4】

(10)

す、上記方法を使用した効果を決定するための研究の結果を示す。これらの得られた被検体評価値の平均絶対誤差(MAE)、誤差の標準偏差(SDPD)および偏り(BIAS)が与えられている。実際の血液被検体データはOSM3ヘモキシメーター(Hemoximeter)を使用して得た。

【0026】



【表2】

データセット	誤差測定	O2Hb	RHb	COHb	MetHb
キャリブレーションのみ	MAE	4.72	1.56	6.15	0.86
	SDPD	7.17	2.33	7.61	1.25
	最大誤差	23.1	5.41	26.8	4.30
被検体安定化	MAE	3.63	1.07	3.88	0.71
	SDPD	5.17	1.07	5.85	1.19
	最大誤差	16.91	3.49	20.30	4.17

【0027】本明細書に示した2つの方法を、1以上の被検体濃度が、実質的に先験的に既知である場合に対して一般化することも、本発明の範囲内にある。例えば、MetHb濃度が、この方法を実施する前に既に見積もられており、かつ高度に正確であると推定される場合には、該濃度を一定値として、最小化手順(5)または(8)に代入することができる。結果として、O2Hb、RHb およびCO

Hb濃度のみが見積もられる。本明細書に記載した好ましい態様の場合には、該最小化手順(10)に対する閉論理式解は、幾分変更されるであろう。本明細書に提示した例については、解は以下ようになる：

【0028】

【数5】

$$\hat{x} = \frac{100 - \text{MetHb} + \text{MetHb} [e^T (K_3^T K_3)^{-1} K_3^T \epsilon_4]}{e^T (K_3^T K_3)^{-1} e} (K_3^T K_3)^{-1} e - \text{MetHb} (K_3^T K_3)^{-1} \epsilon_4$$

(11)

20

【0029】ここで、 $x = [O2Hb \text{ RHb COHb}]^T$ 、MetHbはメトヘモグロビン濃度の先験的評価値であり、 $K_3$ は $K$ の初めの3つの列を含む $6 \times 3$ のマトリックスであり、 $\epsilon_4$ は $K$ の第四列を含む $6 \times 1$ 列ベクトルである。上記の好ましい態様の例は、非一侵襲的光プレチスモグラフィ監視装置（これは、血液中のオキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモ

グロビンの濃度を測定する）に対して与えられたが、本発明の装置は、測定値内に存在するノイズを含む任意の系の測定における安定性を改善するために利用でき、ここで被検体の濃度またはその他のパラメータは、相互に公知の物理的相関関係をもつ。例えば、幾つかの可能な関係は、被検体 $y_1, y_2, y_3, y_4, \dots, y_n$ に対して以下の関係を包含する：

$$a_1 y_1 + a_2 y_2 + a_3 y_3 + a_4 y_4 + \dots + a_n y_n = k \quad (12)$$

$$\text{任意の } j (= 1, 2, \dots, n) \text{ に対して、} y_j \geq k \quad (13)$$

$$\text{任意の } i, j (= 1, 2, \dots, n) \text{ に対して、} y_i y_j \geq k \quad (14)$$

【0030】上記の提案された方法は、以下のように一般化される。即ち

$$\min (y_1 - x_1)^2 + (y_2 - x_2)^2 + \dots + (y_n - x_n)^2 \quad (15)$$

を解くことにより $x_1, x_2, \dots, x_n$ を求め、制約：

$$f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \in S \quad (16)$$

を課する。ここで、 $y_1, y_2, y_3, y_4, \dots, y_n$ は初期のと理解すべきである。

評価値または測定値であり、また $x_1, x_2, \dots, x_n$ は【図面の簡単な説明】

改善された評価された値であり、また $f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \in S$ は、該最小化手順における制約として使用すべき被検体間の相関関係を指定する。本発明の種々の態様を詳細に記載してきたが、これら態様の変更並びに改良は当業者にとって明らかであろう。例えば、本発明により教示された方法並びに装置は、本発明の該教示の枠内の無制限の様式で改良できることを理解すべきである。これらの変法は、本明細書で教示したような、フォールスチャージリダクションコンセプト(false charge reduction concepts)が適用されることのみを条件として、全て本発明の範囲内に入るものと考えられる。従って、特に、このような変更並びに改良は、上記の特許請求の範囲に示した、本発明の精神並びに範囲内に入るも

【図1】特許請求した本発明の装置の一態様を示す図である。

【図2】本発明による、血液被検体濃度を得る方法を説明するフロー図である。

【図3】nmで表した波長に対する、対数表記の、ミリモル消光(係数)で表された、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの消光曲線を示すグラフである。

【図4】図1のセンサからの、サンプリングされた受信強度シグナルを示すグラフである。

【図5】本発明による、血液被検体濃度を得るための、好ましい別法を説明するためのフロー図である。

【符号の説明】

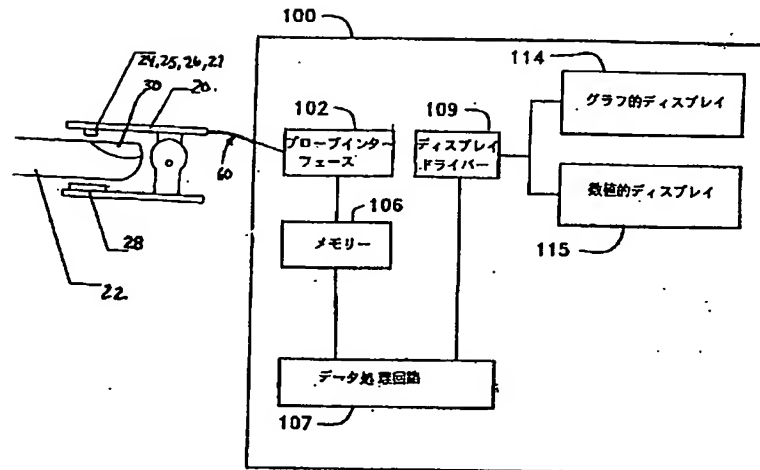
50



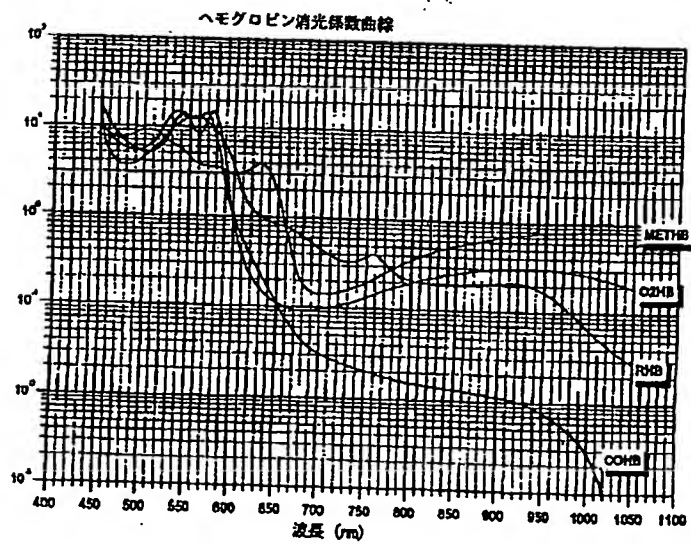
20 ..... プローブ  
 22 ..... テスト中の組織  
 24, 25, 26, 27 ..... エミッター  
 28 ..... 光検出器  
 60 ..... コネクタ

100 ..... 監視装置  
 102 ..... プローブインターフェース  
 106 ..... メモリー  
 107 ..... データ処理回路  
 109 ..... ディスプレイドライバー  
 114 ..... グラフ的ディスプレイ  
 115 ..... 数値的ディスプレイ

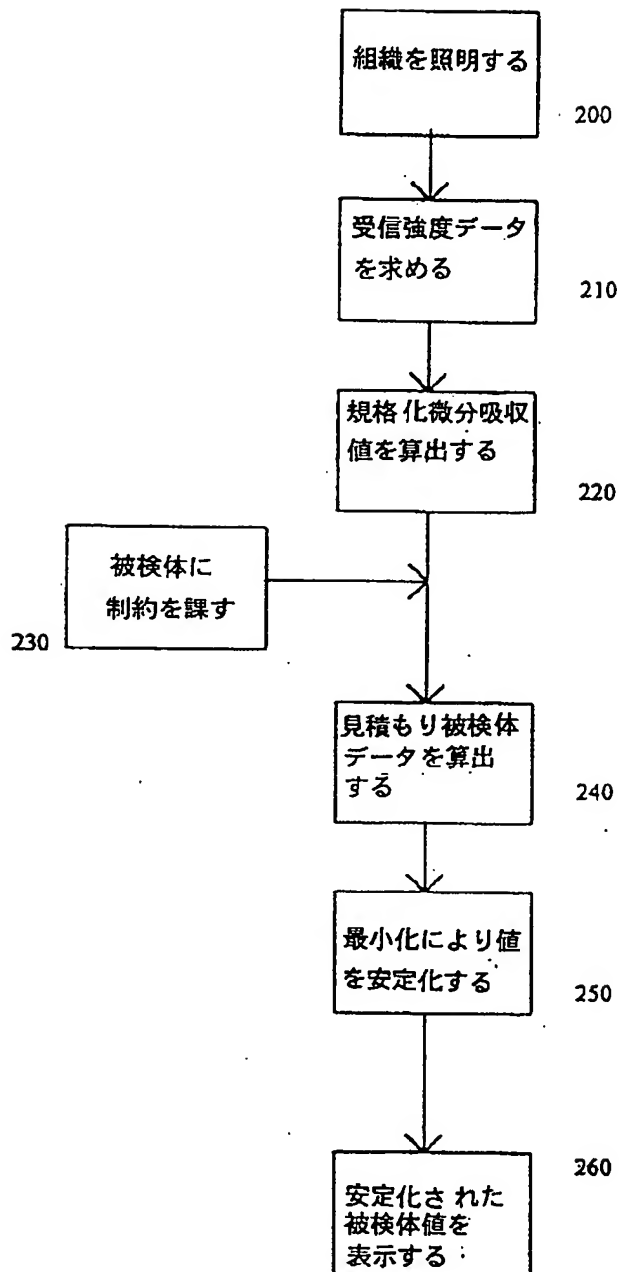
【図1】



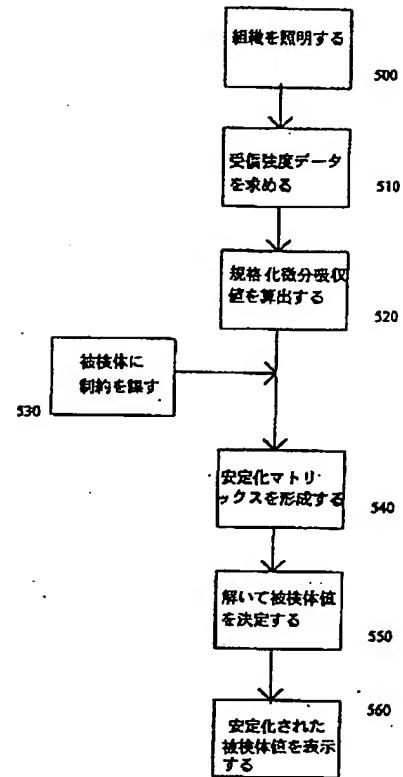
【図3】



【図2】



【図5】



【図4】

